

Homogeneously dispersed solid medicinal preps – conceal unpleasant tastes of medicines in administration
Patent Assignee: SHINETSU CHEM IND CO LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 51079716	A	19760712				197635	B
JP 80005487	B	19800207				198010	

Priority Applications (Number Kind Date): JP 753995 A (19741228)

Abstract:

JP 51079716 A

Solid medicinal preps. are made by dispensing a difficulty soluble medicine in a soln. or suspension of a high molecular cpd. which can form a film on a powdery or granular medicinal carrier. The resulting slurry is vaporised and dried. The method is applicable to medicines of bitter or unpleasant taste which may be administered in a very low dose; such undesired taste is covered up by the method. The prepnd. so made contain the effective ingredient homogenously and are scarcely accompanied by segregation. The effect of coating or granulation is obtd. by a smaller amt. of high molecular cpd. cf. prior art.

Derwent World Patents Index Latest

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 352 Accession Number 1631111



特許願B

昭和49年12月28日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

コケイイセイダイ セイツウホウウ
固体医薬製剤の製造方法

2. 発明者

カイクラダ
住所 神奈川県鎌倉市台4-6-15
氏名 大野 伸 (ほか3名)

3. 特許出願人

東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(206) 信越化学工業株式会社
氏名(名跡) 代表取締役社長 小田切 新太郎4. 代理人 住所 〒103 東京都中央区日本橋本町4丁目9番地
氏名 山本亮

5. 添付書類の目録 (1) 明細書 1通

(2) 願書副本
(3) 委任状

方
式
通
1通

明細書

1. 発明の名称

固体医薬製剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

粉粒状の医薬担体に、被膜を形成し得る高分子化合物の溶液ないし分散液にそれら溶液ないし分散液に難溶性の医薬成分を分散させてなるスクリーを用いて噴霧し、ついで乾燥することを特徴とする固体医薬製剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は散剤、顆粒剤などの固体医薬製剤の製造方法に関する。

従来、粉末状、細粒状、顆粒状などの固体医薬製剤については、これらの苦み、あるいは不快な味をいんぐいし、服用しやすくするなどの目的のために、これらを種々の高分子物質を基材として用いてコーティングすることが行なわれている。しかし、この場合にはそれら粉末状、細粒状また

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 51-79716

⑬公開日 昭51. (1976) 7.12

⑭特願昭 50-3995

⑮出願日 昭49. (1974) 12. 28

審査請求 有 (全5頁)

府内整理番号

6793 44

⑯日本分類

30 C42

⑮Int.Cl?

A61K 9/16

は顆粒状の固体医薬製剤は通常単位重量当たりの表面積がきわめて大きいため、コーティングによる効果を十分にもたらすためには多量の基材を用いなければならず、したがつてコーティングに長時間を要することになり、経済的に著しく不利であるばかりではなく、またコーティングの際、それら固体医薬製剤の単位重量当たりのコーティング量が多くなるにしたがつて、それらが結合して造粒することが起りやすく、その結果コーティングした後は粒子の大きさが上そろいになるという不利がある。

一方、一回当たりの服用量が数mgといった少量しか必要としない医薬品を散剤あるいは顆粒剤などの形状に製剤化する場合、その医薬品の粉末または細粒に直接コーティングするかあるいはその医薬品を主成分として含む顆粒を作りそれにコーティングするかして、それらコーティングしたものと賦形剤の粉末や細粒あるいはそれらを顆粒化し

結果本発明を完成した。

たものと混合することによって、散剤あるいは顆粒剤とし、そのようにして製剤中のコーティングに関与する部分を少なくすることによってコーティングによる経済的不利をできるだけ小さくするといった工夫も行なわれている。しかし、この方法では混合という工程が一つ加わるばかりでなく、コーティングされた粉末、細粒あるいは顆粒と混合される賦形剤の粉末、細粒あるいは顆粒とでは往々にして粒子の大きさあるいはみかけ比等の点で異なるため、混合物中で分級を起し、その結果医薬品の含有量において偏析を生じやすいという欠点がある。

本発明者らは、容易でしかも経済的な手段で処理することにより医薬品のもつ苦味あるいは不快な味がいんべいされた散剤または顆粒剤を半、かくして得られたそれら製剤中における医薬品の含有量に偏析があつたり、あるいは偏析を生じたりすることのないような方法を開発すべく研究した

すなわち、本発明は、粉粒状の医薬担体に、被膜を形成し得る高分子化合物の溶液ないし分散液にそれら溶液ないし分散液に難溶性の医薬成分を分散させてなるスラリーを用いて噴霧し、ついで乾燥することを特徴とする固体医薬製剤の製造方法である。

これを説明すると、高分子物質の溶液または分散液に医薬成分を分散させてなるスラリーを用いて、公知のコーティング方式あるいは公知の流動層造粒方式において粉粒状医薬担体に噴霧し、常法によって乾燥することにより、医薬成分の粒子を包みこんだ被膜がコーティングにおいてはそれら担体表面に形成され、また造粒においては医薬成分の粒子を包みこんだ被膜を介してそれら担体の粒子が集合し造粒される。すなわち、本発明で用いられる高分子物質は前記コーティング方式における医薬成分の粒子をコーティングすると同時

に医薬担体自身をコーティングする機能を有し、また前記造粒方式においては医薬成分の粒子をコーティングすると同時に医薬担体の結合剤としての機能を果すことになる。いずれの場合にも医薬品の持つ苦味あるいは不快な味をいんべいされるという効果がもたらされるのである。

本発明に使用される医薬担体は粉末、細粒あるいは顆粒のもので、賦形剤を主体として含有するものを用いるのがよく、こららに必要に応じて他の医薬品、着色剤、防腐剤、味味剤、嫌臭剤を含ませることは差しつかえない。なお、本発明の方法により得られる固体医薬製剤は散剤ないし顆粒剤のものであるが、これら散剤および顆粒剤の定義は基本的には日本薬局方製剤総則（第八改正）にしたがうものであり、おおむね散剤とは粉末および細粒状のもので4号（350μ）のふるいを通過するものであり、また顆粒剤は粒状に製したなるべく粒子の大きさのそろつたもので12号

（1410μ）のふるいを通過し、48号（297μ）のふるいを通らないものが全体の90%以上で80号（177μ）のふるいを通過するものが5%以下のものであることを意味する。しかし、本発明の効果は得られた散剤または顆粒剤の粒度とは無関係であり、それゆえ、本発明の方法によつて得られる散剤または顆粒剤は必ずしもそれらが上記粒度の規定に適合していなくても差しつかえない。

本発明によつて得られる固体医薬製剤は、その中で医薬品と賦形剤とが別々の粒子で存在するではなく結合した状態で存在するものであるため、たとえ動によつて粒子間に分級が起つても医薬品の含有量に偏析を起す心配はほとんどない。したがつて本発明の方法は、一回当りの服用量がきわめて少量しか必要としない医薬品における苦味あるいは不快な味をいんべいして服用しやすくすると同時に、この医薬品を均一に含有し、その含

タレート等のセルロース誘導体、ビニルアルコール、ビニルビロリドン、アクリル酸、アクリル酸ナトリウム、アクリル酸エステル、メタクリル酸、メタクリル酸エステル等の単位を有するビニル系あるいはアクリル系重合体または共重合体、ゼラチン、アラビアゴム、シエラフク等の天然樹脂類、酢酸ビニル、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、エチレン、マレイシ酸エステル等の重合性モノマーの一種または二種以上よりなる重合体エマルジョン類が例示されるが、これらは単独でもまた二種以上の混合物として使用いてもよい。

本発明において用いられる溶媒としてはたとえば水、メタノール、エタノール、イソブロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルム、酢酸エチル、エチレングリコールモノエチルエーテルなどの一種または二種以上の混合物などがある。

げられるが、もちろんそれは用いられる医薬品の溶解性が低いか好ましくは難溶であり、しかも用いられる高分子物質を溶解しない分散する溶媒類から選択される。この場合医薬品の溶解性は、使用温度で飽和溶液の濃度が10重量%以下であるのがよい。

本発明において用いられる医薬品としては粉末または細粒として得られ、水および有機溶剤類に難溶性のものならばどのようなものでもよく、たとえばペルフェナジン、硫酸グアニジン、硫酸キニーネ、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジフエンヒドラミン、臭化プロパンテリン、塩酸プロメタジン、塩酸ピリドキシンなどが例示される。

本発明の方法を実施するには高分子物質の溶液または分散液にまず医薬品を加えて分散し、スラリーを得るが、該スラリーには必要に応じて食用色素、食用レーキ色素、酸化チタンなどの着色剤、ショ糖、ブドウ糖、サフカリンなどの嗜味剤、メ

ントール、バニラエッセンス等の嗜臭剤、乳糖、デンプン等の賦形剤を加えることは自由である。用いられる高分子物質の溶液または分散液における濃度は特に限定されないが、おおむね0.5～5.0重量%の範囲が望ましい。またこの高分子物質の溶液または水性分散液中に加える医薬品の量はおおむね0.1～5.0重量%の濃度のスラリーとして得られるようにするのが望ましい。加えられる医薬品あるいはその他の添加物はその粒子が大きすぎると得られたスラリーを噴霧用のガンにより噴霧する際にガンのノズルをつまらせがあるため、あらかじめ1410～149μm (JIS) のふるいを用いてふるい分けし、そのふるいを通過したものを使用するのが好ましい。スラリーを得るには公知の分散方法がとられるが、通常高分子物質の溶液または水性分散液に医薬品およびその他の添加物を加えて攪拌器を用いて攪拌すれば十分なことが多く、必要に応じてボニーミキサー、

タクミキサーなどのミキサー、あるいはボールミルなどを用いて行つてもよい。得られたスラリーは必要に応じて金網などを用いてろ過することは任意である。

このような高分子物質の溶液または分散液に医薬品または医薬品とさらに添加物を加えて得られたスラリーを用いて粉末、細粒、または顆粒状の医薬担体を噴霧処理するには、従来用いられてきたいわゆる被覆用パンはもちろん、英國マネスティー (MANESTY) 社製のアクセラコーティング装置、米国ウイスコンシン (WISCONSIN) 大学財団によって開発されたワースター (WURSTER) 型の流動コーティング装置、あるいは西独グラット (GLATT) 社製の流動コーティング装置等が、また粉末または細粒を造粒するには前記と同じワースター型流動コーティング装置あるいはグラフト社製の流動コーティング装置

本発明の方法によれば医薬品じたがみあるいは不快な味をいんべいすることができるほか、医薬品に吸着性あるいは持続性をもたらすこともできる。

つぎに、本発明の実施例をあげる。

実施例 1

ベルフェナジンはきわめて苦い粉末状の医薬品で一日当たりの服用量は数mg～数十mgと少ない、ベルフェナジンを1%含有する苦みを呈しない粉剤をつぎのようにして作つた。

〔スラリーの調製〕

ヒドロキシプロピルメチルセルロース [信越化学工業製、商品名TC-5R] 1800gを51mlの水に溶かした。またベルフェナジンの粉末を350gのふるいでふるい分け、そのふるい下62gを32mlの水に投入し、椎桿型を用いてよく摺拌し、さらにそのようにして得られたスラリ

特開昭51-79716 (4)
置等すべてが使用可能であり、使用する装置には何らの制限はない。またコーティングまたは造粒における操作条件も従来上記の装置を用いて行つてきた条件と原理的に異なる点は特になく、同様の操作条件で行うことができる。医薬担体に対する噴霧処理量は得られた製剤中における必要な医薬品の含有量に応じて変るので一概に言えないが、得られた製剤中に含まれる高分子物質の量で0.1～30%、また得られた製剤中に含まれる医薬品の量で0.05～30%の範囲である場合が多い。

本発明の方法によつて得られる固形製剤は散剤ないし顆粒剤であるが、これらを必要に応じてふるいわけすることは任意である。またそれらはそのまま服用に供してもよいが、これをカプセルに充填してカプセル剤とすることこれに必要に応じて他の成分を加えて打綻して錠剤とすること、これをシロップ剤あるいはクリームの形とすることなど任意である。

を500gのふるいを用いてろ過した。このろ過したスラリーを前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液に加え椎桿型を用いてよく摺拌し、ベルフェナジンがヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁したスラリーを得た。

〔コーティング〕

グラット (GLATT) 流動造粒乾燥機 (機種 WSG-60、大川原製作所製) に乳糖、テンブン (60:40) の混合物60gを仕込み前記スラリーを噴霧液に用いてコーティングを行つた。コーティングは送風空気温度80°C、回轉空気圧力3.5ml/秒、噴霧液供給流量每分250ml、噴霧およびシェーキングの間隔60秒および6秒の条件で行い、操作は150分で終了した。

上記の操作によつて得られた粉末は550gのふるいでふるい分けふるい下を集め59.5gを得た。かくして得られた製剤中のベルフェナジンの

ふるいを用いてろ過した。

〔塩 剤〕

グラント(GLATT) 塗膜造粒装置(機種 W8 G-5, 大川原四作所製) に乳糖 5 g を仕込み、前記スラリーを噴霧液として用いて造粒を行つた。

宿管は逆風空気温度 0 °C, 噴霧空気圧力 3.5 cmHg, 噴霧液供給量毎分 200 ml, 噴霧およびシェーキングの間隔 6.0 秒および 6.0 秒の条件で行い、操作は 4.0 分で終了した。

上記の操作により供られた顆粒剤の粒度の試験を第八改正日本薬局方における試験法に基いて行つたところ、つきのような結果を得た。

12号ふるい上残留	0.3%
12号ふるい通過 32号ふるい上残留	59.8%
32号ふるい通過 48号ふるい上残留	54.4%
48号ふるい通過 80号ふるい上残留	13.7%

80号ふるい通過 0.6%

また、この颗粒剤を第八改正日本薬局方の方法にしたがつて、崩壊試験を行つたところ、その規定に適合した。またこの颗粒剤 1 g を口に含み、10 秒間おき、ついで水約 50 ml を用いてひみ下したが、その苦味および崩壊は全く感じられなかつた。またこの颗粒剤中の塩酸ビリドキシンの含量を定量した結果 5.05 g であつた。

代理人弁護士 山本泰一